

Invloed van genetische variaties in de 5HT-transporter en de 5HT_{2A}-receptor op de behandeling van depressies met SSRI's

A.J. Risselada, M.A. Damhof, L. Timmerman, J.E. Kootstra-Ros, P. Goldhoorn en H. Mulder

Kernpunten

- Onderwerp van dit onderzoek is de invloed van genetische variaties in de 5HT-transporter en de 5HT_{2A}-receptor op de behandeling van depressies met SSRI's.
- Door het beperkte aantal voor dit onderzoek beschikbare patiënten is het niet mogelijk uitspraken te doen over de associatie tussen 5-HTTLPR en 5HT2A-polymorfismen en de werking van antidepressiva.

Van de patiënten die starten met antidepressiva, bereikt slechts 40 % na 6 tot 8 weken een complete respons, ongeacht welk antidepressivum gekozen is [1]. Een groot probleem is dat de werking van antidepressiva veelal pas na enkele weken merkbaar is, terwijl bijwerkingen vanaf de eerste dag kunnen optreden. Bijwerkingen komen vaak voor en kunnen leiden tot staken van de therapie. Genetische constitutie is een van de determinanten die de interindividuele variatie in respons en in de mate van bijwerkingen zouden kunnen verklaren. Uit eerder onderzoek is naar voren gekomen dat de genen die coderen voor de 5HT_{2A}-receptor en voor de 5HT-transporter belangrijke kandidaat-genen kunnen zijn wat betreft deze interindividuele variatie [2, 3]. Een onderzoek van Murphy e.a. toonde aan dat dragers van het 5HTTLPR-S/S-genotype van het 5HTTLPR-L/S-polymorfisme in de 5HT-transporter 38 % meer kans hadden te stoppen met paroxetine als gevolg van bijwerkingen dan dragers van het 5HTTLPR-L/L-genotype (stopkans respectievelijk 50 % en 12,5 %; $p < 0,05$) [3]. Bij gebruik van mirtazapine leek het 5HTTLPR-S/S-genotype juist weer gunstiger te zijn dan het 5HTTLPR-L/L-genotype (respectievelijk 6,5 % en 26,3 % kans op stoppen met therapie; $p < 0,05$). In dezelfde onderzoekspopulatie werd vervolgens ook een sterke associatie aangetoond tussen het 5HT2A-C/C-genotype van het 5HT2A-102-T/C-polymorfisme van de 5HT_{2A}-receptor en kans op discontinuatie van medicatie door bijwerkingen op paroxetine [2]. Draggers van het 5HT2A-C/C-genotype hadden een stopkans van 46,3 % versus 16 % ($p < 0,005$) voor dragers van het 5HT2A-T/C- of 5HT2A-T/T-genotype. Bij gebruik van mirtazapine werden geen verschillen aangetoond in kans op discontinuatie. Deze resultaten suggereren dat individuele farmacotherapie met antidepressiva op basis van genetische constitutie van klinisch belang zou kunnen zijn.

Het doel van dit onderzoek is het bestuderen van de invloed van polymorfismen in de 5HT_{2A}-receptor (102 T/C) en de 5HT-transporter (5HTTLPR-L/S) op de kans op respons en/of optreden van bijwerkingen bij de behandeling van depressie met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).

Abstract

The association between genetic variations in the 5HT transporter and the 5HT_{2A} receptor and the response to SSRIs.

Objective

To study the association between polymorphisms in the 5HT_{2A} receptor (102 T/C) and the 5HT transporter (5HTTLPR-L/S) and response and adverse reactions during treatment of depression with SSRIs.

Design

Prospective observational follow-up study.

Methods

This study was conducted among Caucasian depressive patients with an age older than 18 who were prescribed an SSRI by their psychiatrist. Primary endpoint of this study was response to treatment with an SSRI using a 'self rating depression scale' (ZUNG) and a 'clinical global impression scale' (CGI) after 6 and 12 weeks of treatment. The determinants were 5HTTLPR and 5HT2A polymorphisms. The association between 5HTTLPR and 5HT2A polymorphisms and response to treatment will be investigated with logistic regression and univariate analysis of variance.

Results

19 patients were included in this study, of which 9 had complete follow up. Response to treatment was 100 % in patients with the 5HT2A-102 C/C genotype and 60 % in patients with the 5HT2A-102 C/T genotype. No patients with the 5HT2A-102 T/T genotype were included. Response to treatment was less in patients with the 5HTTLPR L/L genotype than in patients with the 5HTTLPR L/S or 5HTTLPR S/S genotypes (67 % versus 80 % and 100 % respectively).

Conclusion

A major limitation of this study is the limited number of patients available for analysis. Due to this limitation it is not possible to adequately analyze the data. Inclusion of patients is continued in order to allow a proper analysis in the near future.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(7):164-167

Methoden

Setting en onderzoekspopulatie

In dit prospectieve, observationele, follow-up-onderzoek werden vanaf december 2005 blanke, poliklinische, depressieve patiënten (18 jaar en ouder) van de Ziekenhuisgroep Twente geïncludeerd, bij wie de psychiater wilde starten met een SSRI. De voorkeur werd gegeven aan citalopram of sertraline in verband met een lage

Tabel 1

Uitgangskarakteristieken van de onderzoekspopulatie

	5HT2A-102-T/C [□] -polymorfisme		5HTTLPR-L/S-polymorfisme		
	C/C	C/T	S/S	L/S	L/L
Leeftijd (gemiddelde)	42	41	31	44	42
Aantal patiënten	4	5	1	5	3
Vrouwelijk (%)	75	60	100	60	67
ZUNG-baseline	63 (± 5)	65 (± 5)	67	64 (± 5)	63 (± 5)
Gekozen SSRI					
• sertraline	3	3	1	3	2
• citalopram	1	1		1	1
• venlafaxine [◇]		1		1	

ZUNG: *self rating depression scale*[□]T/T-genotype niet weergegeven in verband met ontbreken in follow-up.[◇]Dosis beneden 150 mg. Bij doses beneden 150 mg wordt venlafaxine beschouwd als een SSRI [4].

prevalentie in de eerste lijn, aangezien niet gekozen mocht worden voor een SSRI die reeds door de patiënt in de eerste lijn gebruikt was. Er mocht echter ook voor een andere SSRI gekozen worden. *Informed consent* was noodzakelijk voor deelname. Goedkeuring voor dit onderzoek werd verleend door de medisch-ethische commissie van het Medisch Spectrum Twente te Enschede.

Patiënten werden geëxcludeerd indien sprake was van een instabiele medische conditie, alcohol- of drugsmisbruik, psychotische kenmerken of gebruik van corticosteroïden, antipsychotica, andere antidepressiva en pindolol (antagonist van de 5HT_{1B/1D}-receptoren). De weergegeven resultaten betreffen de gegevens over de periode van december 2005 tot december 2006. In maart 2007 werd tevens gestart met de inclusie van patiënten binnen de GGZ Drenthe.

Eindpunten en determinanten

Primaire eindpunten waren de respons en de mate van bijwerkingen tijdens behandeling met een SSRI (bij voorkeur citalopram of sertraline). Deze primaire eindpunten werden op $t = 0$, $t = 6$ en $t = 12$ weken onderzocht.

De mate van depressie werd door de patiënt vastgesteld met een *self rating depression scale* (ZUNG) en door de psychiater met een *clinical global impression scale* (CGI) waarbij de psychiater een categorale inschatting maakte van de ernst van de depressie, variërend van 'normaal' tot 'zeer ernstig ziek'. De ZUNG-score werd onderverdeeld in vier categorieën; < 50 punten (normaal), 50-59 punten (minimale tot milde depressie), 60-69 punten (matige tot duidelijke depressie) en > 70 punten (ernstige tot zeer ernstige depressie).

Patiënten werden als responder aangemerkt indien er gedurende de follow-up sprake was van een daling in de ZUNG-score, leidend tot een sprong in categorale schaal (bijvoorbeeld van ernstig naar matig depressief), of indien er tijdens de follow-up volgens de psychiater ten minste sprake was van een 'minimale verbetering' op de CGI-score.

De ernst en de frequentie van bijwerkingen werden afzonderlijk vastgelegd, waarbij de som van frequentie (soms tot heel vaak; score 1-4) en ernst (licht tot ernstig; score 1-3) leidde tot een wegingsscore [2, 3]. Bij meerdere bijwerkingen werden de wegingscores van de afzonderlijke bijwerkingen opgeteld. Determinanten tijdens dit onderzoek waren de genotypen voor de 5HT_{2A}-receptor en de 5HT-transporter. Voor de 5HT_{2A}-receptor werd het 5HT2A-102-T/C-polymorfisme onderzocht en voor de 5HT-transporter het 5HTTLPR-L/S-polymorfisme met behulp van een conventionele RFLP-PCR-techniek.

Gegevensanalyse

Met behulp van een powercalculatie is op basis van de resultaten van Murphy e.a. uitgerekend dat er 125 patiënten nodig zijn om significante verschillen (met power 80 % en $\alpha = 0,05$) te kunnen aantonen. De associatie tussen 5HT2A- en 5HTTLPR-genotypen en de kans op respons worden onderzocht met multivariate logistische regressie, en de associatie tussen 5HT2A- en 5HTTLPR-genotypen en de mate van bijwerkingen met behulp van ANOVA. De resultaten worden, indien noodzakelijk, gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, type antidepressivum, dosering, ernst van de depressie op $t = 0$,

Tabel 2

Responspercentages gedurende de follow-up van 12 weken op basis van ZUNG- en CGI-responscriteria voor 5HT2A-102-C/T- en 5HTTLPR-L/S-polymorfismen

Genotype	n	Respons ZUNG (%)	Respons CGI (%)
5HT2A			
5HT2A C/C	4	100	100
5HT2A C/T	5	60	60
5HT2A T/T	0	niet bekend	niet bekend
5HTTLPR			
5HTTLPR S/S	1	100	100
5HTTLPR L/S	5	80	80
5HTTLPR L/L	3	67	67
Gecombineerde genotypeanalyse [□]			
5HT2A C/C + 5HTTLPR L/S	4	100	100
5HT2A C/T + 5HTTLPR L/L	3	67	67
5HT2A C/T + 5HTTLPR L/S	1	0	0
5HT2A C/T + 5HTTLPR S/S	1	100	100

ZUNG: *self rating depression scale*; CGI: *clinical global impression scale*

[□] Alleen de in dit onderzoek waargenomen combinaties zijn weergegeven.

inclusiecentrum en voorschrijver. Een variabele wordt meegenomen in het model indien deze univariaat is geassocieerd ($p < 0,20$) met het primaire eindpunt. De gegevens worden geanalyseerd voor de afzonderlijke genotypen maar ook met de gecombineerde genotypen.

Resultaten

Gezien de inclusie van een klein aantal patiënten is het niet mogelijk adequate statistische analyse uit te voeren. In dit artikel worden daarom alleen percentages en gemiddelden gepresenteerd.

In 2006 zijn 19 patiënten geïncludeerd, bij 9 van hen was sprake van adequate follow-up. In tabel 1 worden de belangrijkste patiëntkarakteristieken weergegeven.

De responspercentages voor de verschillende genotypen en genotypecombinaties zijn weergegeven in tabel 2. In tabel 2 is te zien dat alle dragers van het 5HT2A-102-C/C-genotype van het 5HT2A-102-T/C-polymorfisme een respons bereikten op SSRI's, terwijl dit bij de dragers van het 5HT2A-102-C/T-genotype 60 % was. In tabel 2 is verder te zien dat dragers van het 5HTTLPR-L/L-genotype van het 5HTTLPR-L/S-polymorfisme mogelijk minder goed reageerden op behandeling met SSRI's (67 % respons) dan dragers van het 5HTTLPR-L/S- of 5HTTLPR-S/S-genotype (respectievelijk 80 % en 100 % respons).

De analyse van gecombineerde genotypen laat zien dat alle dragers van de genotypecombinaties 5HT2A-102-C/C + 5HTTLPR L/S of 5HT2A-102-C/T + 5HTTLPR S/S een respons bereikten in tegenstelling tot dragers van de combinatie 5HT2A-102-C/T + 5HTTLPR L/L (67 %) en de combinatie 5HT2A-102-C/T + 5HTTLPR-L/S (0 %).

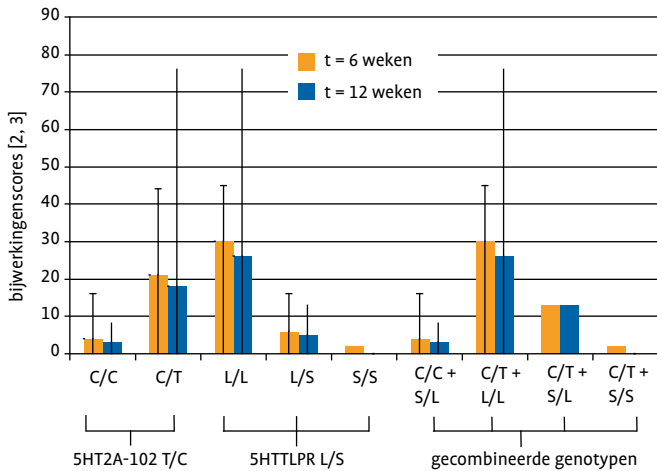
In figuur 1 zijn de resultaten weergegeven van de bijwerkingenscores voor de verschillende 5HT2A- en 5HTTLPR-genotypen en -combinaties.

Beschouwing en conclusie

De inclusie van patiënten in dit onderzoek is moeizaam verlopen. Ondanks haalbaarheidsberekeningen vooraf, waarin onder meer rekening werd gehouden met 10 % inclusie van geschikte patiënten, is het benodigde aantal patiënten voor een adequate statistische analyse met voldoende power niet gehaald. Naast het ontbreken van een goede follow-up bij een aantal patiënten, speelde vooral de gelijktijdige introductie van het systeem van de diagnosebehandelcombinatie (DBC) een belangrijke rol. Door opstartproblemen met het DBC-systeem, en de daaruit volgende extra tijdsbelasting voor de psychiaters tijdens het spreekuur, ging het momentum voor het onderzoek verloren. Grote inspanningen van de onderzoekers om dit momentum terug te krijgen en de ontstane inclusiedrempel te overwinnen, leidden tot onvoldoende resultaat binnen de gestelde periode. De inclusie voor dit onderzoek wordt daarom uitgebreid met een extra centrum waar ervaring is met goed verlopende inclusie van patiënten in farmacogenetisch onderzoek, de GGZ Drenthe, en zal gedurende 2007 ook gecontinueerd worden in de Ziekenhuisgroep Twente.

Statistische analyse is vanwege het huidige patiëntenaantal achterwege gelaten. De kans op fout-negatieve of fout-positieve associaties is te groot, aangezien het toevalskarakter bij zulke kleine patiëntenaantallen een grote rol speelt. De meeste statistische methoden gaan ook uit van normaalverdelingen en het aantonen daarvan is bij ons nu nog niet mogelijk. Het 5HT2A-102-T/T-genotype van het 5HT2A-102-T/C-polymorfisme komt in onze onderzoekspopulatie bijvoorbeeld niet voor, terwijl de prevalentie normaal gesproken rond 20 % ligt [5]. Uitspraken over mogelijke associaties zijn dan ook niet mogelijk. Op dit moment kunnen de resultaten uit eerdere onderzoeken van Murphy e.a. niet bevestigd of ontkracht worden. Verdere inclusie is noodzakelijk om een adequate analyse mogelijk te maken.

Figuur 1
Gemiddelde bijwerkingenscores (met uitersten) voor verschillende 5HT2A- en 5HTTLPR-genotypen en combinaties gedurende de follow-up-periode, gemeten na 6 en 12 weken



A.J. Risselada, M.A. Damhof en P. Goldhoorn: Afdeling klinische farmacie; L. Timmerman: Afdeling Psychiatrie; J.E. Kootstra-Ros: Afdeling Klinische Chemie; Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo. H. Mulder: Afdeling klinische farmacie, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen; Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht.
Correspondentie: drs. A.J. Risselada, A.Risselada@zgt.nl.
Gebaseerd op de registratielezing van A.J. Risselada.

LITERATUUR

- 1 Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001;178:234-41.
- 2 Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1830-5.
- 3 Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1163-9.
- 4 Informatorium Medicamentorum. Den Haag: WINAp; 2007. p. 884.
- 5 Minov C, Baghai TC, Schüle C, et al. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett*. 2001;303:119-22.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Abnormaal sterke haargroei als bijwerking van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen

Ada Stuurman-Bieze

Inhalatiecorticosteroiden vormen de hoeksteen in de onderhoudsbehandeling van astma, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Bekende of gevreesde bijwerkingen zijn heesheid, *Candida*-infectie in de mondkeelholte, geïrriteerde keel, remming van de bijnierschorsfunctie en groeiremming bij kinderen. De auteurs beschrijven drie Nederlandse kinderen van 3, 6 en 10 jaar – een jongen en twee meisjes – met abnormaal sterke haargroei die veroorzaakt lijkt door het gebruik van inhalatiecorticosteroiden. Het haar groeide op rug, armen en benen, bij de jongen ook in het gezicht. De haargroei trad op na drie maanden tot drie jaar na de start van de therapie. De bijwerking was drie keer spontaan gerapporteerd aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. In totaal ontving het Lareb 89 meldingen van vermoede bijwerkingen van inhalatiecorticosteroiden in 1984-2005. De auteurs concluderen een mogelijk causaal verband, een conclusie die ondersteund wordt door gegevens uit de databank van het farmacovigilantiecentrum van de Wereldgezondheidsorganisatie in Uppsala.

De kinderen werden meestal behandeld met veilige doses inhalatiecorticosteroiden, zelden met hoge doses of in combinatie met corticosteroiden voor systemisch, dermaal of nasaal gebruik. Soms

ging de bijwerking gepaard met de remming van de bijnierschorsfunctie of met groeiemming. De auteurs concluderen dat de gevoeligheid van het kind voor corticosteroiden een duidelijke factor is voor het krijgen van abnormaal sterke haargroei. Stoppen van de behandeling met inhalatiecorticosteroiden leidt overigens niet altijd tot verdwijnen of verminderen van de haargroei.

Abnormaal sterke haargroei bij kinderen treedt zelden op en kan veroorzaakt worden door andere aandoeningen of door andere geneesmiddelen. Desalniettemin concluderen de auteurs dat abnormaal sterke haargroei een zeldzame maar reële bijwerking kan zijn van inhalatiecorticosteroiden, die wijst op een overmaat aan toegediende corticosteroiden bij het kind in kwestie, hetgeen kan leiden tot bijnierschorsdepressie.

de Vries TW, de Langen-Wouterse JJ, de Jong-van den Berg LT, Duiverman EJ. Hypertrichosis as a side effect of inhaled steroids in children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(4):370-3.